

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

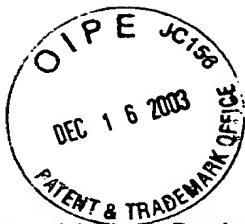
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



Practitioner's Docket

U 014605-0

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of Vladimir Nikolaevich Pak, et al.

Serial No.: 09/885,645

Group No.: 1642

Filed: June 20, 2001

Examiner: Susan NMN Ungar

For: METHOD FOR TREATMENT OF MALIGNANT NEOPLASMS AND A
COMPLEX PREPARATION HAVING ANTIMALIGNANT ACTIVITY

Commissioner for Patents
P. O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

TRANSMITTAL OF CERTIFIED COPY

Attached please find the certified copy of the foreign application from which priority is claimed for this case:

Country: RUSSIAN FEDERATION

Application
Number: 2000116417

Filing Date: JUNE 22, 2000

WARNING: "When a document that is required by statute to be certified must be filed, a copy, including a photocopy or facsimile transmission of the certification is not acceptable." 37 C.F.R. 1.4(f) (emphasis added).

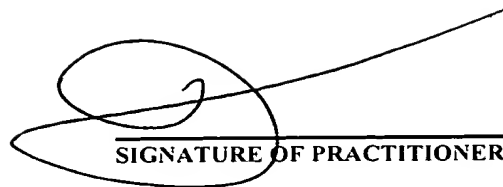
CERTIFICATE OF MAILING (37 C.F.R. 1.8a)

I hereby certify that this correspondence is, on the date shown below, being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the Commissioner for Patents, P. O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.


Signature

Date: December 12, 2003

JANET I. CORD
(type or print name of person certifying)



SIGNATURE OF PRACTITIONER

JANET I. CORD
(type or print name of practitioner)

Reg. No.: 33,778

Tel. No.: (212) 708-1935

Customer No.:00140

c/o Ladas & Parry
26 West 61st Street
New York, N.Y. 10023

NOTE: "The claim to priority need be in no special form and may be made by the attorney or agent, if the foreign application is referred to in the oath or declaration, as required by § 1.63." 37 C.F.R. 1.55(a).

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ
(РОСПАТЕНТ)



**ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ
ПРОМЫШЛЕННОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-5, 123995
Телефон 240 60 15. Телекс 114818 ПДЧ. Факс 243 33 37

Наш № 20/12-623

«12» ноября 2003 г.

СПРАВКА

Федеральный институт промышленной собственности (далее – Институт) настоящим удостоверяет, что приложенные материалы являются точным воспроизведением первоначального описания, формулы, реферата и чертежей (если имеются) заявки № 2000116417 на выдачу патента на изобретение, поданной в Институт в июне месяце 22 дня 2000 года (22.06.2000).

Название изобретения:

Способ лечения злокачественных новообразований и комплексный препарат, обладающий противоопухолевым действием, для осуществления способа

Заявитель:

ПАК Владимир Николаевич

Действительные авторы:

ПАК Владимир Николаевич
ПАК Наталья Анатольевна
РЕШЕТНИКОВ Сергей Степанович
НИКОНОВ Сергей Данилович
ОГИРЕНКО Анатолий Павлович



Заведующий отделом 20

А.Л.Журавлев

2000116417



МКИ 7: А 61 К 38/17

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И
КОМПЛЕКСНЫЙ ПРЕПАРАТ, ОБЛАДАЮЩИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ
ДЕЙСТВИЕМ, ДЛЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ СПОСОБА.

Изобретение относится к области медицины, в частности к онкологии, и может быть использовано для химиотерапевтического лечения онкологических больных, страдающих разными видами злокачественных новообразований.

Известны способы лечения рака с помощью химиопрепаратов. По механизму действия химиопрепараты подразделяют на алкилирующие, антиметаболиты, алкалоиды, антибиотики, гормоны, иммуномодуляторы и некоторые другие. В процессе лечения разными химиопрепаратами выявлены их достоинства и недостатки.

Благодаря сравнительно малым рабочим концентрациям широко используются химиопрепараты, действующие на ДНК. Алкилирование жизненно-необходимой молекулы ДНК приводит к невозможности правильного деления клеток и их последующей элиминации. Однако, алкилированию подвержена одновременно ДНК нормальных, не-раковых клеток. Для снижения токсичности по отношению к нормальным клеткам при использовании таких препаратов дополнительно применяются способы их адресной доставки в раковые клетки с помощью специфических лигандов, например альфа-фетопротейна (АФП). АФП - это транспортный белок, способный доставить связанное с ним вещество в клетки, имеющие соответствующие рецепторы. Таких рецепторов особенно много на активно пролиферирующих раковых клетках.

Известен способ лечения первичного рака печени путем внутриартериального введения альфа-фетопротеина в количестве 2-20 мг, преимущественно 15 мг, с интервалом 7-12 дней пятикратно (Патент РФ N 2058153, кл. А 61 К 38/00, опубл. 20.04.96, Бюл. N 11).

Известный способ предусматривает использование больших количеств АФП, отличается большой длительностью и ограниченным объемом использования, так как условиями отбора больных для лечения данным способом являются отсутствие желтухи и асцита, неоперабельность, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Известен способ лечения злокачественных новообразований путем внутривенного введения комплексного препарата, содержащего АФП и конъюгат эстрон-доксорубицин (Патент РФ N 2026688, кл. А 61 К 38/00, опубл. 20.01.95, Бюл. N 2). Для приготовления комплексного препарата используют не чистый АФП, а абортивный материал, который после грубой очистки концентрируют до содержания АФП 100 мкг/мл и стерилизуют. Затем подвергают конъюгации противоопухолевый антибиотик-доксорубицин с лигандом-эстроном в эквимольном соотношении. Непосредственно за 1-2 часа до внутривенного введения концентрат АФП в количестве 100 мл и 20 мг конъюгата смешивают и получают одну дозу препарата для одной инъекции (разовая доза АФП составляет 10 мг). Общий курс лечения составляет 6 инъекций (3 раза через день с интервалом в одну неделю).

Недостатком известного способа является использование высоких доз АФП, а недостатком известного комплексного препарата является трудоемкая процедура получения тройного комплекса АФП-эстрон-доксорубицин и невозможность хранения данного препарата более 2-х часов.

Наиболее ближайшим к заявляемому способу- прототипом, яв-

ляется способ лечения первичного рака печени, включающий введение в печеночную артерию препарата доксорубицина, растворенного в липиодол ультрафлуиде, при этом в качестве препарата доксорубицина используют доксорубицин-эстрон, растворенный в 96% этиловом спирте при 70-76°C в дозе 20-60 мг на 10-15 мл липиодол ультрафлуида. Предварительно, за 20 минут, в печеночную артерию вводят АФП в дозе 2-10 мг в 12-15 мл физраствора, причем повторное лечение проводят через 3-4 недели (Патент РФ N 2065307, кл.А 61 К 38/17, опубл.20.08.96, Бюл. N 23).

Недостатками известного способа являются:

- трудоемкость способа, связанная с отдельным введением АФП и комплекса доксорубицин-эстрон;
- использование высоких концентраций химиопрепаратов (АФП-2-10 мг, комплекс доксорубицин-эстрон-20-60 мг), что может привести к побочным токсическим реакциям;
- высокая стоимость лечения.

Наиболее ближайшим к заявляемому комплексному препарату-прототипом, является набор для лечения первичного рака печени, включающий доксорубицин-эстрон в количестве 20-60 мг в пузырьках вместимостью 15 мл, липиодол ультрафлуид в двух ампулах по 10 мл, АФП в количестве 2-10 мг в пузырьках вместимостью 10 мл, физраствор объемом 15 мл в ампуле и 96%-этиловый спирт объемом 5 мл в ампуле (Патент РФ N 2065307, кл. А 61 К 38/17, опубл. 20.08.96, бюл. N 23).

Недостатками известного набора являются:

- трудоемкость и длительность получения стерильного комплекса доксорубицин-эстрон и трудоемкость приготовления рабочего раствора данного препарата: его растворяют в 0,5-1,5 мл 96% этилового спирта при нагревании до 70-76°C, полученный раст-

вор переводят в 10-15 мл предварительно подогретого липиодол ультрафлуида, полученную суспензию охлаждают до 32-37°C и вводят в печеночную артерию под контролем рентгенотелевидения;

- высокие концентрации используемых в наборе препаратов;
- многокомпонентность набора.

Технической задачей группы изобретений является упрощение известного способа, уменьшение доз вводимых лекарственных средств и снижение стоимости лечения.

Поставленная задача достигается предлагаемым способом лечения злокачественных новообразований и комплексным препаратом, обладающим противоопухолевым действием, для осуществления данного способа.

Реализация способа лечения.

В зависимости от характера и тяжести заболевания больному на фоне инфузионно-детоксикационной терапии парентерально вводят комплексный препарат, содержащий АФП в количестве 0,07-0,15 мг, полиеновый антибиотик в количестве 4,2-7,0 мг и фармацевтически пригодный наполнитель один раз в сутки с интервалом в три дня, курсом 10 инфузионно-капельных вливаний.

Комплексный препарат, обладающий противоопухолевым действием, содержит следующие компоненты, в мг:

АФП	- 0,07 - 0,15
полиеновый антибиотик	- 4,2 - 7,0
наполнитель	- 3,5 - 5,0

В качестве полиенового антибиотика используют преимущественно амфотерицин В или нистатин.

В качестве наполнителя преимущественно используют сахара, например, глюкозу или синтетические полимеры, выбранные из группы полисахаридов, например, полиглюкин, реополиглюкин,

декстран.

Комплексный препарат получают следующим образом: АФП с чистотой не менее 98% растворяют в дистиллированной воде или физрастворе в количестве 0,07-0,15 мг/мл, добавляют полиеновый антибиотик в количестве 4,2-7,0 мг/мл, вводят наполнитель в количестве 3,5-5,0 мг/мл, тщательно перемешивают и выдерживают смесь в течение 10-12 часов при 18-25°C. Далее раствор стерилизуют фильтрацией, фасуют в ампулы или флаконы, вместимостью 1,2 или 3 мл и лиофильно высушивают. Массовое соотношение АФП к полиеновому антибиотику и наполнителю составляет 1: (60-100): (50-70).

Комплексный препарат (условное наименование Редуцин) представляет собой порошок желтого цвета, растворимый в воде, физрастворе, растворе глюкозы, и других растворителях (носителях), пригодных для внутривенного введения. Одна ампула с комплексным препаратом содержит: 0,07-0,15 мг АФП, 4,2-7,0 мг полиенового антибиотика и 3,5-5,0 мг соответствующего наполнителя. Для приготовления рабочего раствора содержимое ампулы растворяют в 2-3 мл стерильной воды и вводят в 200 мл флакон с носителем, пригодным для внутривенного введения.

Заявляемый способ заключается в введении больному нового комплексного химиопрепарата, обладающего противоопухолевой активностью, состоящего из векторной, специфической к раковым клеткам, части (АФП) и неспецифической части, содержащей цитотоксическое средство. В качестве последнего используют принципиально новое каналообразующее и поверхностно-активное вещество (ПАВ), а именно полиеновый антибиотик, например амфотерицин В или нистатин, которые ранее как противоопухолевое средство не использовались. Мишенью для действия нового препара-

рата являются мембраны внутриклеточных субструктур. К таким субструктурам относятся митохондрии, лизосомы, эндоплазматические ретикулулы (ЭПР), ядра и др. При нарушении работы мембран субструктур невозможна нормальная работа клетки, обеспечиваемая в норме компартментализацией разных функций. В результате этого происходит самопереваривание опухолевых клеток по типу индуцированного апоптоза.

Известно использование АФП в качестве вектора для адресной доставки в раковую клетку цитотоксических препаратов (см. например Патент РФ N 2071351, кл. А61 К 38/17, опубл. 10.01.97). Во всех известных случаях АФП связан с цитотоксической частью препарата ковалентной химической связью, а в заявляемом комплексном препарате АФП с ПАВ образуют нековалентный комплекс, одновременно обеспечивающий стабильность макромолекулы в процессе транспорта и функциональную независимость в процессе цитотоксического действия полиенового антибиотика. Действие заявляемого комплексного препарата основано на инициации физиологической редукции раковых клеток по механизму, сходному с процессом апоптоза. Естественное саморазрушение клеток опухоли под действием препарата, как правило, не приводит к интоксикации организма, эффект лечения проявляется быстро.

Существенными отличительными признаками заявляемого способа по сравнению с прототипом, являются:

- больному парентерально и одновременно вводят комплексный препарат, содержащий АФП в количестве 0,07-0,15 мг, полиеновый антибиотик в количестве 4,2-7,0 мг и фармацевтически пригодный наполнитель курсом 10 введений (капельных инфузий) один раз в три дня, что позволяет упростить известный способ, снизить дозы вводимых препаратов и уменьшить стоимость лечения.

Существенными отличительными признаками заявляемого комплексного препарата по сравнению с известным, являются:

- препарат дополнительно содержит поверхностно-активное вещество, а именно полиеновый антибиотик, преимущественно амфотерицин В или нистатин, в количестве 4,2-7,0 мг, что обеспечивает комплексу новый тип связи с векторной частью - нековалентную, и новый механизм взаимодействия с раковой клеткой - на мембраны субструктур раковой клетки (мембраны лизосом, ЭПР, митохондрий, ядер), что, в свою очередь, повышает эффективность лечения и снижает побочные осложнения;

- препарат содержит компоненты в оптимальном, экспериментально подобранном количестве и соотношениях, а именно: АФП - 0,07-0,15 мг, полиеновый антибиотик - 4,2-7,0 мг, наполнитель - 3,5-5,0 мг, что позволяет повысить эффективность лечения и существенно снизить дозы используемых активных компонентов.

В связи с тем, что в известных источниках информации аналогичного способа лечения злокачественных новообразований и комплексного препарата, обладающего противоопухолевым действием, не обнаружено, то можно сделать вывод о соответствии заявляемой группы изобретений критериям "новизна" и "изобретательский уровень".

Предлагаемым способом было пролечено 8 больных IV клинической группы с онкологическими заболеваниями, прогрессирующими после традиционных видов лечения. Полный или частичный клинический эффект получен у 6 больных из 8 (75%). Сроки ремиссии от 6 мес. до 1,5 лет. В большинстве случаев для получения четкого клинического эффекта было достаточно одного курса лечения.

Изобретения иллюстрируются следующими примерами конкрет-

ного выполнения.

Пример 1.

Для приготовления комплексного препарата Редуцин в 1 литре дистиллированной воды растворяют при перемешивании 700 мг АФП, 42 г амфотерицина В и 50 г реополиглюкина, затем объем доводят до 10 литров. Полученную смесь инкубируют в течении 10-12 часов при комнатной температуре, а затем подвергают стерилизующей фильтрации через мембранный фильтр, фасуют в 10000 ампул или флаконов по 1 мл (разовая доза) и лиофильно высушивают в асептических условиях. Одна ампула (флакон) содержит 0,07 мг АФП, 4,2 мг амфотерицина В и 5,0 мг реополиглюкина.

Пример 2. Комплексный препарат Редуцин получают аналогично примеру 1, за исключением того, что в водный раствор добавляют 1 г АФП, 50 г амфотерицина В и 40 г полиглюкина. В результате получают препарат, содержащий в одной дозе: 0,1 мг АФП, 5,0 мг амфотерицина В и 4,0 мг полиглюкина.

Пример 3. Комплексный препарат получают аналогично примеру 1, за исключением того, что в водный раствор добавляют 1,5 г АФП, 70 г амфотерицина В и 30 г декстрана (м.вес 100 кДа, Serva). В результате получают препарат, содержащий в разовой дозе: 0,15 мг АФП, 7,0 мг амфотерицина В и 3,0 мг декстрана.

Пример 4. Комплексный препарат получают аналогично примеру 1, за исключением того, что в водный раствор добавляют 750 мг АФП, 60 г нистатина и 50 г глюкозы. В результате получают препарат, содержащий в разовой дозе: 0,075 мг АФП, 6,0 мг нистатина и 5,0 мг глюкозы.

Пример 5.

Больная Л., 54 года, история болезни N 587, поступила в клинику 02.04.99 г. с диагнозом: центральный рак правого лег-

кого IV ст. (рецидив, прогрессирующее течение), рак левой молочной железы 2 ст. (ремиссия). Больная предъявляет жалобы на слабость, одышку, изнуряющий кашель.

Данные обследования. Рентгенограмма органов грудной клетки: в легких с двух сторон множественные полиморфные тени метастазов размером от 0,5 до 2,5 см средней интенсивности с неровными контурами. Тень средостения смещена вправо и расширена. Правое легочное поле уменьшено в объеме, ниже 4 ребра интенсивное затемнение за счет жидкости в плевральной полости.

Проведен курс полихимиотерапии по схеме САФ. Циклофосфан по 1 г внутривенно в 1 и 8 дни, 5-фторурацил по 500 мг внутривенно в 1 и 8 дни, адриабластин по 40 мг внутривенно на 2 и 9 дни лечения. Лечение сопровождалось высокой токсичностью без выраженного клинического эффекта.

Далее провели лечение больной заявляемым способом: инфузионно вводили комплексный препарат Редуцин, содержащий 0,07 мг АФП, 4,5 мг амфотерицина В, 5,0 мг глюкозы, один раз в три дня, курсом 10 инъекций. Состояние больной улучшилось и стало соответствовать удовлетворительному через неделю после завершения курса лечения. По данным рентгенологического обследования органов грудной клетки зарегистрированы благоприятные изменения в виде уменьшения числа метастазов в легких и ослабления интенсивности теней диссеминации. Жидкость в плевральной полости не определялась. Уменьшилась одышка при подъеме вверх и полностью исчез кашель. При лечении Редуцином наблюдались повышение температуры и озноб, которые купировались стандартными препаратами.

Пример 6.

Больной М., 62 года, история болезни N 800, поступил в

клинику с диагнозом: центральный рак правого легкого IV ст. (аденокарцинома); распространенные метастазы головы, правой гемисферы головного мозга, шеи, грудной клетки; правосторонний карциноматозный плеврит; хронический деформирующий бронхит; эмфизема легких; сахарный диабет 2-го типа; ИБС; стенокардия напряжения; вторичный иммунодефицит; истощение; состояние после курсов полихимиотерапии.

Лечебная программа включала курс полихимиотерапии по схеме САМФ. Больному вводили циклофосфан 1 гр. в 1 и 8 дни, адриамицин в 1 и 8 дни, метотрексат 50 мг в 1 и 8 дни, 5-фторурацил на 2 и 9 дни. Лечение сопровождалось эндотоксикозом и резким ухудшением состояния больного. Положительных эффектов не отмечено.

В связи с тяжелым состоянием больного, последнему назначены внутривенные инфузии заявляемого комплексного препарата Редуцин, содержащего в разовой дозе: 0,075 мг АФП, 5,0 мг нистатина и 5,0 мг реополиглюкина, курсом 10 введений один раз в три дня.

Через 6 суток после начала лечения заявляемым способом отмечено уменьшение размеров подкожных метастазов. К концу лечебного курса достигнуто быстрое улучшение по основному заболеванию, что проявилось в двукратном уменьшении размеров всех поверхностно расположенных метастатических узлов, исчезновении болей в нижней челюсти, уменьшении темпа экссудации в правой плевральной полости. Трижды выполненная правосторонняя плевральная пункция подтвердила уменьшение объема экссудата: до лечения объем экссудата составил 600 мл, через неделю после лечения - 350 мл, через 3 недели - 20 мл. Улучшение функции центральной нервной системы проявилось в восстановлении полноцен-

ного глотания, в восстановлении хватательной функции левой кисти, что клинически соответствует редукции метастаза в правой гемисфере головного мозга.

Использование заявляемого способа лечения злокачественных новообразований и комплексного препарата, обладающего противоопухолевым действием, позволяют по сравнению с известными способом лечения и набором для его осуществления:

- упростить способ лечения за счет одномоментного парентерального введения комплексного препарата, содержащего АФП и цитотоксическое ПАВ в оптимальном соотношении;

- снизить дозы используемых компонентов: АФП в 13-140 раз, цитотоксического компонента в 3-14 раз;

- повысить эффективность лечения за счет высокой специфичности препарата по отношению к растущим раковым клеткам и оптимального состава комплексного препарата, имеющего длительный срок хранения (два года);

- снизить стоимость лечения за счет малокомпонентности заявляемого комплексного препарата и низких доз используемых химиопрепаратов.

Таким образом, в заявляемом способе лечения злокачественных новообразований реализуется два биологических механизма. Первый из них заключается в адресной доставке цитотоксического средства с помощью АФП к опухолевым клеткам. Второй заключается в направленной деструкции опухолевых клеток из-за разрушения внутриклеточных структур, в частности, ЭПР и лизосом. При этом может происходить самопереваривание опухолевых клеток за счет содержащихся в лизосомах ферментов гидролиза по типу адресно индуцированного апоптоза. Направленная редукция гораздо меньше затрагивает клетки кроветворной, иммунной и других пос-

тоянно растущих систем, часто страдающих от применения стандартной противоопухолевой химиотерапии. Заявляемый комплексный препарат Редуксин отличается повышенной эффективностью противоопухолевого действия, малокомпонентностью, простотой получения, длительностью хранения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения злокачественных новообразований, включающий введение альфа-фетопротейна, отличающийся тем, что альфа-фетопротейн вводят в составе комплексного препарата, дополнительно содержащего полиеновый антибиотик и наполнитель при соотношении 1: (60-100):(50-70), при этом препарат вводят парентерально, курсом 10 введений один раз в три дня.

2. Комплексный препарат, обладающий противоопухолевым действием, включающий альфа-фетопротейн, цитотоксическое средство и наполнитель, отличающийся тем, что в качестве цитотоксического средства он содержит полиеновый антибиотик, а в качестве наполнителя полисахарид или сахар при следующем количественном соотношении компонентов, в мг:

альфа-фетопротейн - 0,07 - 0,15


полиеновый антибиотик - 4,2 - 7,0

наполнитель - 3,5 - 5,0

3. Комплексный препарат по п.2, отличающийся тем, что в качестве полиенового антибиотика он содержит амфотерицин В или нистатин.

4. Комплексный препарат по п.2, отличающийся тем, что в качестве наполнителя он содержит полисахарид, выбранный из группы реополиглюкин, полиглюкин, декстран или сахар, преимущественно глюкозу.

Заявитель



В.Н.Пак

Р Е Ф Е Р А Т

Использование: медицина, конкретнее онкология

Техническая задача: упрощение известного способа, уменьшение доз вводимых лекарственных средств и снижение стоимости лечения.

Сущность изобретения:

В зависимости от характера и тяжести заболевания больному на фоне инфузионно-детоксикационной терапии парентерально вводят комплексный препарат, содержащий АФП в количестве 0,07-0,15 мг, полиеновый антибиотик, преимущественно амфотерицин В или нистатин в количестве 4,2-7,0 мг и наполнитель, один раз в сутки с интервалом в три дня, курсом 10 инфузионно-капельных вливаний.

Комплексный препарат, обладающий противоопухолевым действием, содержит следующие компоненты, в мг:

АФП	- 0,07 - 0,15
полиеновый антибиотик	- 4,2 - 7,0
наполнитель	- 3,5 - 5,0

В качестве наполнителя преимущественно используют полисахарид из группы реополиглюкинов, полиглюкин, или сахар, например глюкозу.

Положительный эффект: Упрощение способа, уменьшение доз вводимых лекарственных средств и снижение стоимости лечения. Комплексный препарат отличается повышенной эффективностью противоопухолевого действия, малокомпонентностью, простотой получения и длительным сроком хранения.

2 з.п.ф-лы, 6 прим.

Референт Кучумова Л.Я.